

Riosiguaatti

Adempas 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg ja 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit, Bayer Pharma AG

Riosiguaattia sisältävän Adempas-valmisteen käyttöaiheet ovat krooninen tromboembolinen keuhkoverenpainetauti (KTEPH) ja keuhkovaltimoiden verenpainetauti (PAH). KTEPH:n hoidossa Adempas on ensimmäinen lääkevalmiste, jonka tehosta on kliiniseen lääketutkimukseen perustuvaa näyttöä.

Krooninen tromboembolinen keuhkoverenpainetauti (KTEPH, krooninen tromboembolinen pulmonaalihypertensio) ja keuhkovaltimoiden verenpainetauti (PAH, pulmonaaliarteriahypertensio) ovat hoitamattomana kuolemaan johtavia sairauksia (Kahlos ym. 2013). Sairaudet ovat harvinaisia, ja Suomessa potilaita oli hoidon piirissä vuoden 2010 lopulla yhteensä 165.

KTEPH kehittyy noin 3–4 %:lle keuhkoembolian sairastaneista (Kahlos 2013). Se syntyy, kun keuhkoemboliahyttymät organisoituvat ja fibrotisoituvat, jolloin pienet suonet ahtautuvat ja tukkeutuvat. Leikkaushoito (keuhkovaltimoiden endarterektomia) on ensisijainen hoito, ja onnistuessaan se voi parantaa KTEPH:n.

PAH syntyy, kun pienten keuhkovaltimoiden seinämän sileä lihas proliferoituu ja syntyy fibroosia. Tällöin verisuonen seinämä muotoutuu uudelleen ja kehittyy paikallinen tromboosi, joka tukkii keuhkovaltimot. Keuhkoverenkierron vastus suurenee, mikä johtaa sydämen oikean puolen vajaatoimintaan. Vajaalla puolella potilaista sairaus on idiopaattinen ja noin puolella PAH liittyy muihin sairauksiin, useimmiten johonkin sidekudossairauteen (systeminen skleroosi tai systeminen lupus erythematosus) tai synnynnäiseen sydänvikaan.

PAH:n hoitoon voidaan käyttää spesifisesti keuhkovaltimoihin vaikuttavia lääkkeitä. Näitä ovat fosfodiesteriäsi 5:n (PDE-5) estäjät (sildenafil, tadalafil), endoteliinireseptorisalpaajat (ambrisentaani, bosentaani, masisentaani) ja prostasykliinianalogit (epoprostenoli, iloprosti, treprostinili). Pieni osa potilaista hyötyy suuriannoksista kalsiumestäjähoitosta. Lisäksi tarvitaan muita lääkkeitä, muun muassa antikoagulantteja ja sydämen vajaatoiminnan lääkkeitä. PAH:n hoitoon tarkoitettuja spesifisiä lääkkeitä on käytetty myös KTEPH:n hoitoon.

Adempas on tarkoitettu fyysisen suorituskyvyn parantamiseen aikuisille potilaille, joiden WHO-toimintakykyluokka on II–III ja joilla on KTEPH, jota ei voi leikata, ja potilaille, joilla on leikkaushoidon jälkeen jatkuva tai uusiutuva KTEPH.

Adempas monoterapiana tai yhdistelmähoitona endoteliinireseptoriantagonistien kanssa on tarkoitettu fyysisen suorituskyvyn parantamiseen aikuisille potilaille, joilla on PAH ja joiden WHO-toimintakykyluokka on II–III. Teho on osoitettu PAH-potilailla, joilla on etiologiana idiopaattinen, periytyvä tai sidekudossairauteen liittyvä PAH.

Jos potilaan systolinen verenpaine on alle 95 mmHg, ei Adempas-hoitoa saa aloittaa. Riosiguaattia ei saa käyttää samanaikaisesti PDE-5:n estäjien eikä nitraattien kanssa, koska verenpaine voi laskea liikaa.

Hoidon aloittaa KTEPH:n tai PAH:n hoitoon perehtynyt lääkäri, joka myös valvoo hoidon toteutumista. Suositeltu aloitusannos on 1 mg kolme kertaa vuorokaudessa 2 viikon ajan. Annosta suurennetaan 2 viikon välein valmisteyhteenvetön ohjeiden mukaan vastetta ja systolista verenpainetta seuraten. Suurin mahdollinen kokonaisvuorokausiannos on 7,5 mg eli 2,5 mg kolmesti vuorokaudessa. Jos hoidon joutuu keskeyttämään 3 vuorokaudeksi tai sitä pidemmäksi ajaksi, se aloitetaan uudelleen aloitusannoksesta.

Farmakologia

Riosiguaatti on liukoisien guanylaattisyklaasin (sGC) stimulaattori. Kun typpioksidi sitoutuu sGC:hen, tämä katalysoi reaktiota, jossa guanosinitrifosfaatti (GTP) syntyy syklistä guanosinimonofosfaattia (sGMP). sGMP on signaaleja välittävä molekyyli, jolla on verisuonistossa vasodilatoivaa sekä antitromboottista, antifibroottista ja antiproliferatiivista vaikutusta. Riosiguaatti stimuloi sGC:ia ja hermistää sitä typpioksidin aktivaatiolle, jolloin sGMP:n pitoisuus kasvaa.

Riosiguaatin absoluuttinen hyötösus on 94 %. Se imeytyy nopeasti, ja huippupitoisuus saavutetaan 1–1,5 tunnin kuluttua tabletin ottamisesta. Riosiguaatti poistuu elimistöstä pääasiassa CYP-välitteisen (1A1, 3A4, 2C8, 2J2) oksidatiivisen metabolian kautta sekä erittymällä muuttumattomana sappeen ja munuaisten kautta. Riosiguaatin eliminaation puoliintumisaika on potilailla noin 12 tuntia.

Ketokonatsoli 400 mg kerran vuorokaudessa annettuna nosti riosiguaatin AUC-arvoa 150 %. Riosiguaatin yhtäaikaista käyttöä esimerkiksi atsoliryhmän sienilääkkeiden tai HIV-proteaasin estäjien (esim. ritonaviiri) kanssa ei suositella. Voimakkaita P-glykoproteiinin tai BCRP:n estäjiä (esim. skiloporiini A) on käytettävä riosiguaatin kanssa varoen.

Myös voimakkaiden CYP1A:n estäjien käyttö saattaa lisätä altistusta riosiguaatille. Tupakoitsijoilla riosiguaatin pitoisuudet plasmassa ovat 50–60 % pienemmät kuin tupakoimattomilla. Viisainta olisi potilaan lopettaa tupakointi ennen riosiguaatin aloitusta. Jos potilas lopettaa tupakoinnin hoidon aikana, riosiguaatin annosta pitää ehkä pienentää.

Ylemmän ruuansulatuskanavan pH:ta nostavat lääkkeet voivat vähentää riosiguaatin imeytymistä.

Teho

Riosiguaatin tehoa KTEPH-potilaiden hoidossa tutkittiin CHEST-1-tutkimuksessa (Ghofrani ym. 2013a). Siihen osallistui 261 potilasta, joista 173 sai riosiguaattia ja 88 lumelääkettä. Ensisijainen päätetapahtuma oli muutos 6 minuutin kävelymatkassa viikolla 16 alkutilanteeseen verrattuna. Riosiguaattiryhmässä kävelymatka oli alussa keskimäärin 342 metriä ja se piteni 39 metriä. Lumeryhmässä kävelymatka oli alussa 356 metriä ja se lyheni 6 metriä.

Riosiguaatin tehoa PAH-potilaiden hoidossa tutkittiin PATENT-1-tutkimuksessa (Ghofrani ym. 2013b). Siihen osallistui 443 potilasta, joista riosiguaattia sai 254 potilasta ja lumetta 126 potilasta. Ensisijainen päätetapahtuma oli muutos 6 minuutin kävelymatkassa viikolla 12 alkutilanteeseen verrattuna. Riosiguaattiryhmässä kävelymatka oli alussa keskimäärin 361 metriä ja se piteni 30 metriä. Lumeryhmässä kävelymatka oli alussa 368 metriä ja se lyheni 6 metriä.

Turvallisuus

Adempas-valmistetta koskevissa vaiheen 3 tutkimuksissa 681 potilasta sai vähintään yhden annoksen riosiguaattia. Useimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat päänsärky, huimaus, perifeerinen turvotus, dyspepsia, pahoinvointi, ripuli ja oksentelu.

Hengitysteiden verenvuodet ovat tavallista todennäköisempiä keuhkoverenpainepotilailla, varsinkin niillä, jotka saavat antikoagulantteja. Riosiguaatti voi edelleen lisätä vakavien verenvuotojen riskiä.

Pohdinta

Riosiguaatin tehosta PAH:n hoidossa ei ole muihin PAH-lääkkeisiin vertailevia tutkimuksia, ja muista lääkkeitä on ehtinyt kertyä käyttökokemusta jo pidempään. Joka tapauksessa uusi lääke voi olla tarpeen tietyissä tilanteissa PAH:n hoidossa.

KTEPH:n hoidossa riosiguaatti on ensimmäinen lääke, jonka teho on osoitettu kliinisessä tutkimuksessa. Siksi sen aloitus tullee pohdittavaksi niille KTEPH-potilaille, joita ei voi leikata tai joilla on KTEPH edelleen leikkaushoidon jälkeen.

Annikka Kalliokoski

*LKT, kliinisen farmakologian ja lääkehoidon erikoislääkäri
Ylilääkäri, Fimea*

Artikkeli on kirjoitettu 9.10.2014 ja julkaistu Sic!-verkkolehdessä 17.10.2014.

[Takaisin](#)

KIRJALLISUUTTA

Ghofrani HA, ym. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med 2013a; 369: 319–29.

Ghofrani HA, ym. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2013; 369: 330–40.

Kahlos K. Kohonnut keuhkoverenpaine ja keuhkoverenpainetauti. Lääkärin käsikirja (päivitetty kokonaisuudessaan 5.4.2013). www.terveysportti.fi

Kahlos K, ym. Keuhkovaltimoiden verenpainetauti ja krooninen tromboembolinen keuhkoverenpainetauti. Harvinaiset, mutta tärkeät kohonneen keuhkoverenpaineen aiheuttajat. Suom Lääkäril 2013; 68: 2515–20.

HYVÄ TIETÄÄ

Adempas-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 27.3.2014.

Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta www.ema.europa.eu käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi on välilehdellä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenveto välilehdellä Product information.

Valmisteyhteenvetoon on linkki myös Fimean verkkosivuilta osoitteesta www.fimea.fi: Lääketieto > Lääkehaku lääkevalmisteen nimen mukaan.
